

Cis-platin, Vinblastine, Bleomycin の三者併用 化学療法後に脳転移をきたした非セミノーマ性 辜丸腫瘍の1症例に対する治療経験

京都大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 吉田 修教授)

林 正 健 二
添 田 朝 樹
堀 井 泰 樹
桐 山 富 夫
吉 田 修

A CASE OF NON-SEMINOMATOUS TESTICULAR CANCER, WHICH
HAD CEREBRAL METASTASIS AFTER CHEMOTHERAPY
OF CIS-PLATIN, VINBLASTINE AND BLEOMYCIN

Kenji RINSHO, Asaki SOEDA, Yasuki HORII,

Tadao KIRIYAMA and Osamu YOSHIDA

From the Department of Urology, Faculty of Medicine, Kyoto University

(Director: Prof. O. Yoshida, M. D.)

A 23-year-old Japanese man was admitted with complaint of painless swelling of the right scrotal content. An egg-sized tumor was palpated in the left supraclavicular fossa and the chest X-ray disclosed multiple metastatic lesions. Bilateral gynecomastia was discovered.

The right high orchiectomy was performed and the histological examination revealed seminoma with teratocarcinoma. Chemotherapy with CDDP, vinblastine and bleomycin was attempted. Pulmonary lesions and swelling of lymph node disappeared. Then the patient complained of visual disturbance. CT scan revealed a cerebral tumor, which was resected. Histological study disclosed pure embryonal carcinoma.

This case shows that Einhorn's regimen is very effective upon the testicular cancer except cerebral metastasis. It may be due to the inability of drugs to cross the blood-brain barrier.

Cerebral metastasis is not infrequent in the non-seminomatous testicular cancer. For example the records of Japanese pathological autopsy (1967-1976) showed that 15% of embryonal carcinoma and 36% of choriocarcinoma had cerebral metastasis. Therefore we must take care of cerebral metastasis in the management of non-seminomatous testicular cancer.

結 言

従来きわめて予後不良であった転移を有する非セミノーマ性辜丸腫瘍も、化学療法の発達により完全寛解をもたらすことが可能となった¹⁾。特に Einhorn ら²⁾による Cis-platin (以下 CDDP), vinblastine (以下

VBL), bleomycin (以下 BLM) の三者併用療法が著効を奏することは、当教室における経験からも明らかである。しかしこの化学療法がリンパ節や肺の転移巣に対して有効であったにもかかわらず、脳内の転移巣には無効であった症例をわれわれは最近経験した。この症例に対し脳転移巣を摘除したあと、維持療法を続

行し、化学療法開始後8カ月の現在再発を疑わしめる所見はないが、本化学療法が脳転移に対して奏効しなかった理由を考える過程で、非セミノーマ性睾丸腫瘍に対する化学療法の持つ問題点が明らかになったので報告する。

症 例

患者：23歳，男，自動車整備員

初診：1979年4月13日

主訴：右睾丸の無痛性腫大

家族歴：父方祖母胆嚢癌，母方祖父喉頭癌，母方伯父胃癌にて死亡。

既往歴：特記すべきことなし。

現病歴：1978年12月ごろより右睾丸の無痛性腫大に気付いたが放置していた。1979年4月9日勤務先の定期健康診断にて、胸部レ線に異常陰影を発見され、4月13日当大学結核胸部疾患研究所を受診。転移性肺腫瘍の診断にて、同日当科を紹介されて受診し、4月16日入院した。

現症：体格大，栄養良好。右睾丸は成人手拳大に腫脹し，左鎖骨上窩に鶏卵大の腫瘤を触れる。腋下，そ径部のリンパ節は両側とも触知しない。両側女性化乳房を認める。肺と腹部の理学的検査にて異常なし。

入院時検査成績：血圧118/72 mmHg，脈拍78/分整，末梢血：赤血球 $561 \times 10^4/\text{mm}^3$ ，白血球 $9800/\text{mm}^3$ ，血色素 16.1 g/dl，ヘマトクリット 48.2%，止血検査：出血時間3分，凝固時間8分30秒，血小板 $28.2 \times 10^4/\text{mm}^3$ ，血液化学：Na 140 mEq/L，K 4.8 mEq/L，Cl 101 mEq/l，GOT 64 mU/ml，GPT 9 IU/L，ALP 68 mU/ml，LDH 788 mU/ml，AFP 195 m μ g/ml，hCG > 6600 mIU/ml，X線所見：両肺野に多数の腫瘍陰影を認める (Fig. 1)。

入院経過：以上よりリンパ節・肺転移を伴う右睾丸腫瘍と診断し，4月17日右高位除睾丸術を施行した。摘出標本は重量 285 g，断面の肉眼的所見および上記の所見より非セミノーマ性睾丸腫瘍と判断した。4月20日より Einhorn's regimen²⁾ に従い，CDDP，VBL，BLM による化学療法を開始した。白血球や血小板の減少に対しては，準無菌室への隔離，新鮮血輸血を行ない，薬剤の投与量を減少させずに Einhorn の原法どうりの量の投与を続けた。その結果 Fig. 2 に示すように，LDH，AFP，hCG は1クール終了後には正常となり，左鎖骨上窩の腫瘤も触知しなくなった。

8月3日より VBL 単独の維持療法を開始したが，このころには肺転移巣の多くは消失し，数カ所に小さな陰影が見られるにすぎなかった (Fig. 3)。8月8日

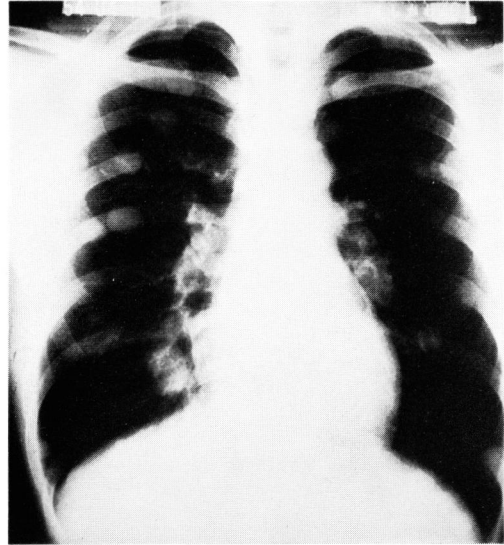


Fig. 1. 化学療法施行前

Case T. N. 23 y.o.

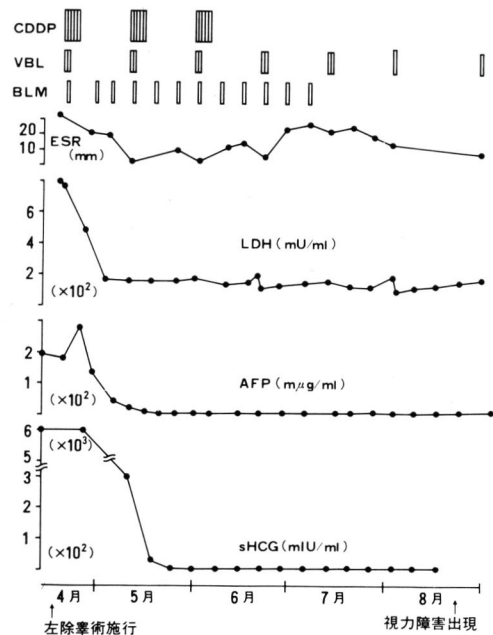


Fig. 2. 経過表

よりピシパニールの筋注を開始したが，発熱のため8月17日にて中止した。

退院を予定していたが，8月23日視覚障害を訴えたため，24日眼科を受診。両眼に中心暗点を認めるものの，視力，眼底前，眼部，中間透光体，周辺視野に異常はなかった。また頭痛，めまい，嘔吐，痙攣，徐脈

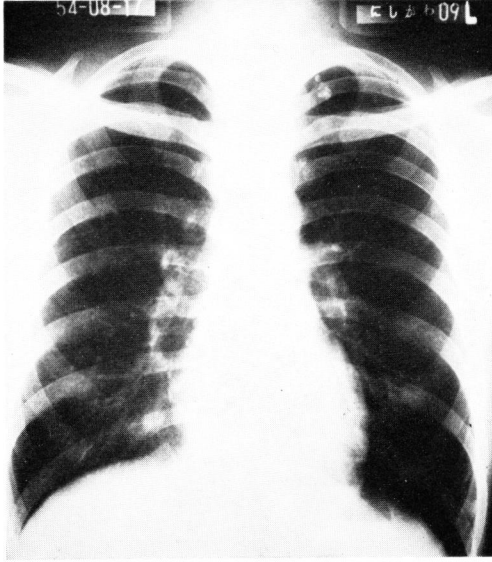


Fig. 3. 化学療法施行後

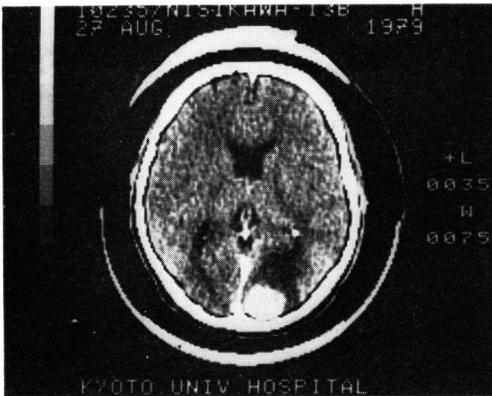


Fig. 4. 頭部 CT

などの脳圧亢進を疑わせる症状もなかった。27日に至り左側同名性半盲が出現したため、同日頭部 CT を施行したところ、右後頭葉に単発性腫瘍が発見された (Fig. 4)。

脳神経外科と協議し、①転移性脳腫瘍と思われる。②単発性である。③後頭葉表面の手術の容易な場所にある。④抗癌剤の脳内への直接投与は困難であるなどの理由から、9月12日脳腫瘍摘出術を施行した。その後10月2日より全脳照射を開始し、11月9日4000 rads 終了。この間も VBL の維持療法を続け、現在経過観察中である。

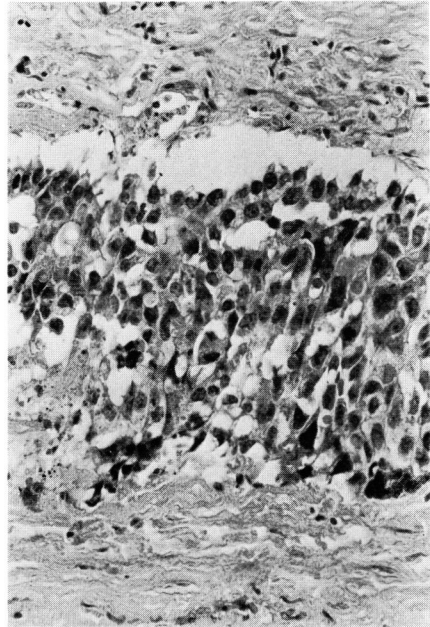


Fig. 6. germ cell tumor の部分 (HE 染色 ×400)

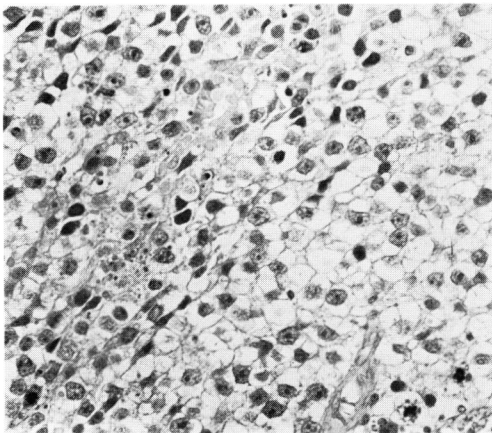


Fig. 5. seminoma の部分 (HE 染色 ×200)

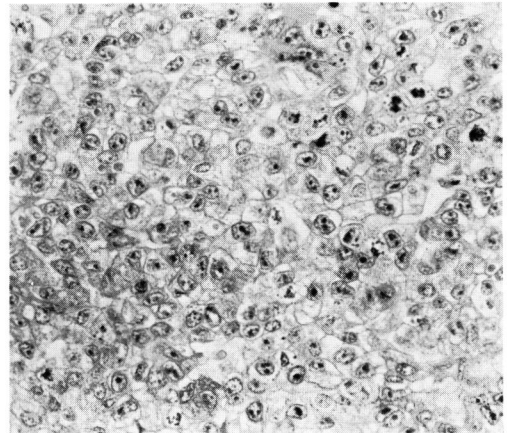


Fig. 7. embryonal cell carcinoma (HE 染色 ×200)

病理組織検査：辜丸腫瘍は肉眼的に2つの部分に大別され、一方はセミノーマ (Fig. 5) であったが、他方は壊死部分が多く、embryonal element を主体とする germ cell tumor (Fig. 6) としかわからなかった。AFP, hCG が高値を示したことにより、胎生期癌、絨毛癌とセミノーマの混合型腫瘍と判断した。脳転移巣は胎生期癌のみでしめられていた (Fig. 7)。

考 察

1) CDDP, VBL, BLM による非セミノーマ性辜丸腫瘍に対する化学療法について

肺やリンパ節の転移巣に対し、著効を奏したこの三者併用療法が、脳の転移巣には何故無効だったのだろうか。原因は薬剤の体内分布にあると思われる。脳血液関門 (blood-brain barrier, 以下 BBB) が存在するため、すべての薬剤が肺やリンパ節と同じ濃度で脳内へ到達するとは限らない。Table 1 に各種抗癌剤の BBB の通過性を示す³⁾。VBL は通過するが、BLM は通過しない。正常および sarcoma 180 を体内に有

Table 1. Chemotherapeutic agents

	Molecular Weight	CCNS or CCS*	BBB**
1. Alkylating agents			
Cyclophosphamide, Endoxan, Ex	279	CCNS	-
Nitrosoureas.			
BCNU	214	CCNS	+
CCNU	234	CCNS	+
Methyl-CCNU	284	CCNS	+
PCNU	263	CCNS	+
ACNU	309	CCNS	+
Procarbazine, PCZ	258	CCNS	+
Imidazol carboxymide.			
DTIC, DIC	182	CCNS	+
BIC	279	CCNS	+
Dianhydrogalactitol, DAG			
	146	CCNS?	+
2. Antimetabolites			
Methotrexate, MTX	454	CCS	-
5-Fluorouracil, 5-Fu	130	CCS	-
Futrafal, FT-207	200	CCS	+
Cytarabine, Ara-C	243	CCS	-
3. Antibiotics			
Mitomycin C, MMC	334	CCNS	-
Bleomycin, BLM	1550	CCS	-
Daunomycin, DM	564	CCNS	-
Adriomycin, ADM	540	CCNS	-
Mithramycin	1084	CCNS	-
4. Plant alkaloids			
Vincristine, VCR	923	CCS	+
VM-26, PTG	653	CCS	+
5. Miscellaneous agents			
Hydroxyurea	76	CCS	+

* CCNS: cell cycle non-specific, CCS: cell cycle specific

** BBB: blood brain barrier, +: cross BBB, -: not cross BBB

する2群のマウスにおける体内分布では、CDDPの脳内濃度は他臓器にくらべて低く、肺の6~7%にすぎない⁴⁾ (Table 2)。

Table 2. Cis-195m Platinum の組織分布

	正 常	Sarcoma 180
脳	0.19	0.15
肺	3.1	2.1
胸 腺	3.4	9.1
腎 臓	4.1	12.0
脾 臓	6.0	8.5
肝 臓	8.4	10.0

(Barnett Rosenberg, 1977)

ただし腫瘍組織では BBB は破壊されており、BBB を通過しない薬剤でも腫瘍には到達しうる。BLM も人脳腫瘍では高濃度に移行するという⁵⁾。しかし通常浮腫があり、腫瘍細胞の浸潤がみられる腫瘍周辺部 (brain adjacent tumor, 以下 BAT) では血管はしばしば正常に存在し、BBB を通過する親水性物質の透過性は50%に減少している⁶⁾。それゆえ単に BBB を通過するだけでなく、手術時腫瘍細胞が残りやすく、再発の基となる BAT にも到達しうる薬剤でなければ、脳転移巣に対し効力を発揮しえない。

CDDP, VBL, BLM という三剤の併用療法は、以上の理由より脳転移巣には無効であったものと思われる。

Borski⁷⁾ の辜丸腫瘍の進行度分類において、stage III は、臨床的あるいは線学的に、横隔膜より上部、あるいは他の臓器に遠隔転移があるものとされている。今後も当分の間は辜丸腫瘍の化学療法の主流を占められると思われる上記の三者併用療法において、効果と適応の面からこのような大まかな分類は不適當である。最近 Samuels⁸⁾ は、stage III をつぎのように分類することを提唱している。

III-A: 左鎖骨上窩リンパ節にのみ転移を有し、縦隔のリンパ節にはみられぬもの。

III B-1: 片側または両側に女性化乳房のみられるもの。hCG は通常高値を示すが、肉眼的には転移巣はみられない。

III B-2: 微小な肺転移。おのおのの肺野に直径 2 cm 以下の転移巣が5個以下しかみられぬもの。

III B-3: 進展した肺転移。縦隔や肺門部に腫瘍がみられるもの。左鎖骨上窩リンパ節転移、癌性胸水および直径 2 cm 以上の肺転移巣を伴うことも伴わぬこともある。

III B-4: 触知しうる腹部腫瘍があったり、傍大動脈リンパ節の腫大のため尿管の偏位や閉塞性の腎疾患がみられるもの。

III B-5: 肺以外の他臓器(肝, 消化管, 脳など)へ転移したもの。肝転移は普通後腹膜腔リンパ節転移を伴う。

脳内転移の有無は、重要な臨床的意義を有するので、これを加味した進行度の分類が必要であると思われる。

2) 辜丸腫瘍の脳転移に対する治療

辜丸腫瘍の転移が、後腹膜腔リンパ節, 肺, 肝に多く見られるため、脳への転移は従来見逃されてきた傾向がある。Table 3 に1967年から1976年までの10年間、日本剖検輯報に記載のあった辜丸腫瘍の組織型別転移部位の集計を示した。悪性腫瘍のうち最も高率に脳転移をきたす肺癌の30~40%に脳転移がみられる⁹⁾ことを考慮に入れると、セミノーマの2%に比べ、胎生期癌の15%、絨毛癌の36%に脳転移をきたしたという事実は注目に値する。脳以外の臓器への転移は化学療法により治療可能であるが、脳転移は自験例のごとく治療不可能である。とすればいかなる治療法を脳転移に対して行ないうるであろうか。

Table 3. 辜丸腫瘍の転移部位

	(1967~1976)											
	肺	肝	腎	副腎	尿管	膀胱	膵	脾	胆嚢	脳	合計	
Seminoma	90	70	57	34	4	10	7	20	12	2	3	145
Embryonal carcinoma	118	90	39	36	6	5	1	12	14	1	15	147
Choriocarcinoma	32	28	17	7	1	-	-	4	6	-	12	33
Teratocarcinoma	31	34	6	6	2	1	1	3	2	-	2	37
Teratoma	12	4	2	1	2	1	-	1	-	-	-	14

転移性脳腫瘍の厳密な手術適応として、和賀ら¹⁰⁾は以下のごとく述べている。(1) 原発巣の処置が完全であるかあるいは完全であることが十分期待できるもので、頭蓋内単発性で他臓器への転移の証明されないもの。(2) 原発巣未発見のもの。(3) 転移性脳腫瘍以外の腫瘍である可能性を十分にもつもの。またLokich¹¹⁾は(1)放射線・化学療法に対する感受性が低いもの。(2)単発性のもを手術適応としてあげている。

しかしこのような条件を満足する症例は稀である。河野ら⁹⁾によれば、経験した肺癌の剖検128例(術後の剖検例も含める)中、脳への単発性転移は30例(31.3%)、このうち他臓器への転移のなかったのは4例に

すぎない。だが多発性のもでも、1つの術野で摘出可能であるか、両側開頭でも摘出可能と思われるものまで手術適応は広げられ、手術結果も非手術群より良好であったという。また清水¹²⁾は多発性脳転移の手術成績をまとめ良好な結果であったと報告している。

転移性脳腫瘍は小さくても周囲の脳組織に浸潤性に発育し、著明な浮腫を生じる。脳症状は急速に悪化することが多く、脳転移巣を残して原発巣や他の転移巣に治療を行なうことは無意味である。それゆえ辜丸腫瘍、特に非セミノーマ性辜丸腫瘍の脳転移に対しては、多発性であっても大脳皮質下や小脳にある場合は、手術の可能性をできるだけ追及すべきであろう。また根治手術が可能な場合でも、術後の全脳への放射線療法は、放射線感受性がある場合は必要である。

脳幹部や術後重大な精神障害、知覚運動障害をきたすおそれのある部位に存在する場合は、部分切除術か減圧開頭術、脳圧下降剤やステロイドホルモンの投与および放射線療法のくみあわせによらざるをえない。

3) 非セミノーマ性辜丸腫瘍の経過観察上の注意

われわれは CDDP, VBL, BLM による化学療法を非セミノーマ性辜丸腫瘍に施行した当初、リンパ節や肺の転移巣が急速に消失してゆくことに目を奪われ、脳転移についてはさほど注意を払わなかった。しかし Table 3 に示されたように非セミノーマ性辜丸腫瘍の脳転移は決して少なくない。肺, 肝, リンパ節を主体とする脳以外の臓器への転移が、化学療法により寛解が可能となった現在、治療成績の更なる向上のためには、脳転移の診断と治療を確立させることが必要である。AFP, hCG, LDH などの各種マーカーで追跡するだけでなく、脳症状についても十分な注意を払わねばならない。

患者に苦痛を与えず、しかも正確な情報の得られる CT scan は診断上きわめて有用である。当教室では今後、転移を有する非セミノーマ性辜丸腫瘍の場合、自覚症状の有無にかかわらず頭部の CT を施行する予定である。

4) reduction surgery について

転移を有する辜丸腫瘍の治療にあたり、Merrin ら¹³⁾は可能な限り reduction surgery を先行させ、後に化学療法を行なうべきであると主張している。しかしかかる症例を経験すると、われわれが従来となえてきたように、化学療法を先行させ、限局した病巣に手術を行なうという方式が良いのではないと思われる。

結 語

(2) セミノーマと胎生期癌、絨毛癌の混合型辜丸腫

瘍で、発見時すでに肺とリンパ節転移を伴った症例に、CDDP, VBL, BLM による化学療法を行ない、肺とリンパ節の転移が消失した後、脳転移が発見された1例につき経過を述べた。

(2) CDDP, VBL, BLM の三者併用療法は、CDDP, BLM の脳内への移行が他臓器に比べ低いため、睾丸腫瘍の脳転移に対しては無効と思われる。

(3) 非セミノーマ性睾丸腫瘍の脳転移に対する治療は、手術と放射線療法である。手術不可能な場合は、脳圧下降剤やステロイドホルモンの投与と放射線治療が主体となる。

(4) 非セミノーマ性睾丸腫瘍の脳転移は決して少なくない。特に肺転移がある場合は注意を要する。

文 献

- 1) 吉田 修：睾丸腫瘍の診断と治療における最近の動向，現代外科学体系年刊追補 1978-E, 175～192, 中山書店, 1978.
- 2) Einhorn, L. H., and Donohue, J. P.: Improved chemotherapy in disseminated testicular cancer. *J. Urol.*, **117**: 65～69, 1977.
- 3) 河野 武：悪性脳腫瘍の化学療法，*神経進歩*, **22**: 132～141, 1978.
- 4) Rosenberg, B.: Noble metal complexes in cancer chemotherapy. *Adv. Exp. Med. Biol.*, **91**: 129～150, 1977.
- 5) Hayakawa, T., Ushio, Y., Morimoto, K., Hasegawa, H., Mogami, H. and Horibata, K.: Uptake of bleomycin by human brain tumors. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.*, **39**: 341～349, 1976.
- 6) Levin, V. A., Freeman-Dove, M. and Landahl, H. D.: Permeability characteristics of brain adjacent to tumors in rats. *Arch. Neurol.*, **32**: 785～791, 1975.
- 7) Borski, A.: Diagnosis, staging, and natural history of testicular tumors. *Cancer*, **32**: 1202～1205, 1973.
- 8) Samuels, M. L., Lanzotti, V. J., Boyle, L. E., Holoye, P. Y. and Johnson, D. E.: An update of the Velban-Bleomycin program in testicular neoplasia with a note on Cis-Dichlorodiammineplatinum. In Brodsky, I., Kahn, S. B., Conroy, J. F. (Eds.) *Cancer Chemotherapy III*, p. 195～196. Grune & Stratton, 1978.
- 9) 河野 武・設楽信行・高倉公明・小山靖夫：肺癌の脳転移，臨床成績を中心に。手術，**31**: 479～485, 1977.
- 10) 和賀志郎・半田 肇：転移性脳腫瘍の外科的治療成績。手術，**31**: 463～468, 1977.
- 11) Lokich, J.: The management of cerebral metastasis. *J.A.M.A.*, **234**: 748～751, 1975.
- 12) 清水弘之・益澤秀明・佐野圭司：多発性転移性脳腫瘍に対する外科的治療の試み。外科，**38**: 1089～1091, 1976.
- 13) Merrin, C., Takita, H., Beckley S. and Kassis, J.: Treatment of recurrent and widespread testicular tumor by radical reductive surgery and multiple sequential chemotherapy. *J. Urol.*, **117**: 291～295, 1977.

(1979年12月13日迅速掲載受付)